

## 硬組織適合性向上を目的としたカルシウムイオン注入によるチタンの表面改質

著者	塙 隆夫
号	1803
発行年	1997
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/10610">http://hdl.handle.net/10097/10610</a>

氏 名	はなわ たか お
授 与 学 位	名 堉 隆 夫
学 位 授 与 年 月 日	博士 (工学)
学位授与の根拠法規	平成10年2月12日
最 終 学 歴	学位規則第4条第2項
論 文 題 目	昭和56年3月
論文審査委員	北海道大学工学部金属工学科卒業
	硬組織適合性向上を目的としたカルシウムイオン注入によるチタンの表面改質
	主査 東北大学教授 橋本 功二 東北大学教授 杉本 克久
	東北大学教授 八田 有尹 東北大学助教授 浅見 勝彦

## 論 文 内 容 要 旨

### 1. 序 論

人工歯根、顎補綴プレート、人工股関節の骨頭およびステム等、骨埋入材料および硬組織代替材料としての金属材料の必要性は高い。Ti および一部の Ti 合金は金属材料の中では硬組織適合性が特に良好であることが多くの研究によって明らかにされており、現在では生体材料の中でも重要な位置を占めるに到っている。しかし、その骨伝導性は生体活性ガラスやリン酸カルシウム系セラミックスと比較すれば劣っており、Ti の機械的強度に影響を及ぼさずに周囲の骨形成を促進させるような表面処理法の開発が必要とされている。

本研究の目的は、Ti および Ti 合金の硬組織適合性を向上させるための表面改質法を検討することである。Ti 周囲の骨形成能を高めるため、本研究では表面改質法として、硬組織の無機成分であるハイドロキシアパタイトを構成するカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) の注入を行い  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti を作製した。  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti が非注入Ti と比較して硬組織適合性に優れているかどうかを判定するために、骨芽細胞様細胞の適合性を調べるとともに、疑似体液中でのリン酸カルシウム析出量を測定した。次に、これらの結果を理解するためには非注入Ti の性質を知る必要があるので、生体用金属材料の疑似体液中での表面組成の変化という観点から Ti の特性を解明した。また、  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti の表面改質層の構造を明らかにし、生体疑似環境における  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti の挙動を解明した。最後に、  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti の実際の生体中での硬組織適合性を評価するためにラット脛骨に埋入し、  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti 周囲の骨形成過程を観察した。

### 2. カルシウムイオン注入チタンの生体疑似環境での挙動

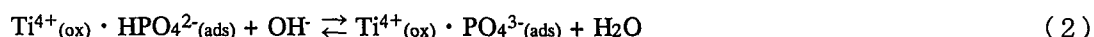
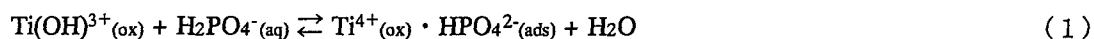
Ti に加速エネルギー 18 keV、電流密度  $50 \mu\text{A cm}^{-2}$ 、Kr をアシストガスとして、  $\text{Ca}^{2+}$  を  $10^{18} \text{ ions cm}^{-2}$  注入した。  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti の細胞適合性を確認するために、MC3T3-E1細胞を  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti 上で集密後13日間培養し、非注入Ti の結果と比較した。培養後、細胞を掻き取った試料表面を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察したところ、非注入Ti は研磨面が露出していたのに対して、  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti は棒状あるいは粒状のリン酸カルシウムに覆われていた。また、SEMおよび透過型電子顕微鏡による観察から、MC3T3-E1 細胞は、非注入Ti からよりも  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti からの方が剥がれにくいことが明らかになった。さらに、  $\text{Ca}^{2+}$  注入Ti 上の細胞の方が骨様組織の形成は速かった。また、  $\text{Ca}^{2+}$  注入は細胞の増殖に影響を及ぼさなかった。

$\text{Ca}^{2+}$  注入Ti ( $10^{16}$ ,  $10^{17}$ ,  $10^{18} \text{ ions cm}^{-2}$ ) を無機イオンのみを含有する pH7.4 の Hanks 溶液 (細胞培養液の一種でイオン濃度は細胞外液に近い) に浸漬したところ、非注入Ti よりも極めて速くリン酸カルシウムが表面に生成した。このとき、図1に示すように  $\text{Ca}^{2+}$  注入量が多いほど生成量は多く、  $[\text{Ca}]/[\text{P}]$  比は、  $10^{16} \text{ ions cm}^{-2}$  と比較して  $10^{17} \text{ ions cm}^{-2}$  と  $10^{18} \text{ ions cm}^{-2}$  の方が大きかった。表面での Ca および P の相対濃度は浸漬時間に比例して増加した。これは、リン酸カルシウムの生成速度が速いために、早い時期に下地の影響がなくなりリン酸カルシウムが急激に成長するためと考えられる。

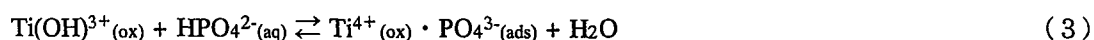
以上の結果は、Ca<sup>2+</sup>注入Tiが硬組織代替材料としてTiよりも優れている可能性を示している。

### 3. チタン表面のリン酸カルシウム析出

Ti, Ti-6Al-4V, Ti-50Niを、無機イオンのみから成る Hanks 溶液 (pH7.4) に一定期間 37℃で浸漬した。溶液のイオン濃度は細胞外液に近い。浸漬に際しては、溶液中で沈殿が生成し試料に付着することを防ぐため、密閉容器中で浸漬し、溶液および容器は毎日交換した。浸漬を終了した試料は洗浄・乾燥後、X線光電子分光 (XPS) によって分析した。表面の Ca と P の濃度および皮膜厚さは対数則に従って増加し (図 2), リン酸イオンの吸着が初期に起こることが明らかになった。生成したリン酸カルシウムの量および[Ca]/[P]比は、浸漬時間が長いほど、浸漬溶液のpHが酸性から中性に近づくほど、また合金から純Ti に近づくほど、大きかった。このリン酸カルシウム層は、島状あるいは突起を伴った皮膜として酸化チタン上に存在する。リン酸カルシウムの形成は、



あるいは



のように水和した酸化チタン表面にリン酸イオンが H<sup>+</sup> を放出しながら吸着し、H<sup>+</sup> の放出と共にCa<sup>2+</sup> が吸着することを繰り返して成長する。

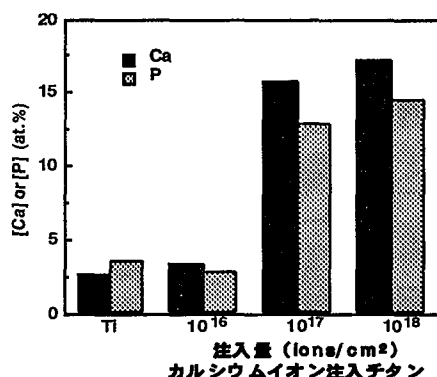


図1 30 d Hanks溶液に浸漬した非注入およびCa<sup>2+</sup>注入Ti表面のCaとPのXPSによる濃度

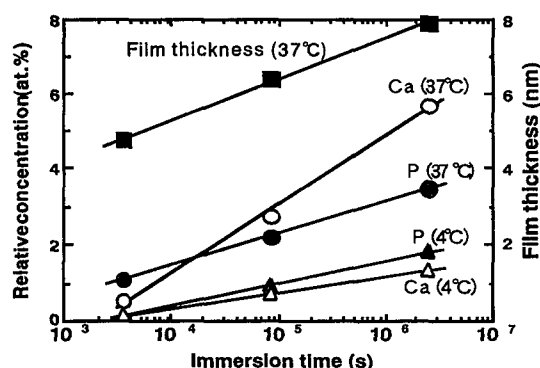


図2 Hanks溶液浸漬によるTi表面のCa, P濃度および皮膜厚さの変化

表1 各金属材料表面にHanks溶液中で生成する物質

金属・合金 (mass%)	生成物質
Ti Ti-6Al-4V Ti-56Ni Ti-Zr (25%Zr以下)	リン酸カルシウム (Ti が最も[Ca]/[P] 大きい)
Cr ステンレス鋼 (SUS316L) Co-30Cr-5Ni Ni-20Cr	初期にリン酸クロム 遅れてリン酸カルシウム ([Ca]/[P] 小さい)
Zr Ti-Zr (50%Zr以上)	リン酸ジルコニウム リン酸チタン
Au-9Cu-6Ag Ag-20Pd-15Cu-12Au	塩化物
Au	わずかな水和のみ

他の金属・合金を上述の溶液に浸漬したときの表面をXPSによって分析した結果を表1に示す。このように、Ti および一部のTi 合金は、疑似体液中でその表面にリン酸カルシウムを形成するという他の金属材料にはない特性を有していることが明らかになった。このリン酸カルシウム生成がTi の良好な硬組織適合性の一因であると考えられる。

したがって、Ti および一部の Ti 合金が疑似体液中でリン酸カルシウムを析出するという性質を有しているために、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Tiが生体疑似環境で優れた性質を発現したと考えられる。言い換えれば、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入はTi のリン酸カルシウム生成能をさらに引き出し、リン酸カルシウム析出を加速することによって、硬組織適合性を向上させていると考えられる。

#### 4. カルシウムイオン注入チタン表面改質層の構造とその性質

$\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti の表面をオージェ電子分光および XPS で分析し、表面改質層の構造を図3のように決定した。 $\text{Ca}^{2+}$ 注入によって Ti の表面酸化層は成長し、チタン酸カルシウムおよび酸化チタンからなる表面改質層が生成した。 $10^{18} \text{ ions cm}^{-2}$  では酸化カルシウムが最表面に形成された。表面改質層の極表面では Ca は水酸化カルシウムとして存在する。 $\text{Ca}^{2+}$ 注入によって形成された表面改質層の組成は徐々に移行して、下地金属と明瞭な境界を作らず、また極めて薄いために、界面破壊や改質層内での破壊の可能性はほとんどない。

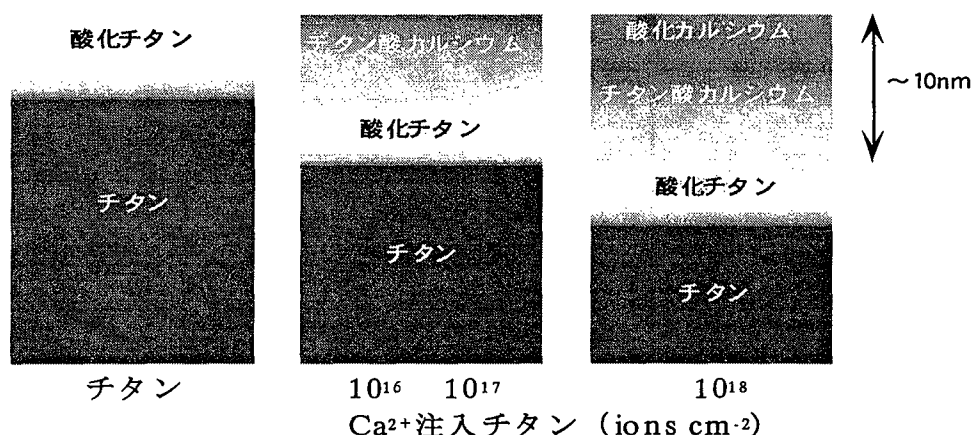
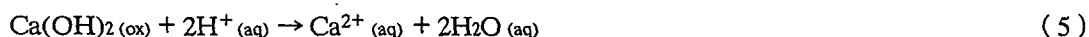
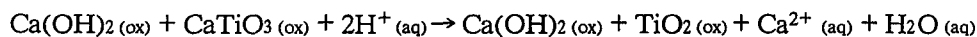


図3  $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti表面改質層の構造

先に示した  $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti の硬組織代替材料としての優れた性質の発現機構を解明するために、硝酸およびリン酸-クエン酸緩衝液中での  $\text{Ca}^{2+}$  溶出およびそれに伴う変化、大気中での活性な表面水酸基量、表面酸化層を構成する酸化物の零電荷点 (p.z.c.) を測定した。表面改質層からの水溶液中への Ca の溶出速度  $r_{\text{Ca}}$  は、浸漬時間  $t$  の関数として、

$$r_{\text{Ca}} = -d(c_0 - c_{\text{Ca}})/dt = k_1 t^{(k_2-1)} \quad (4)$$

と表せる。 $k_1$  は溶液の pH によって、 $k_2$  は溶液の種類によって決まる定数である。また、溶出に伴って、



の反応が起き、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti の表面酸化物であるチタン酸カルシウムと水酸化カルシウムは、水溶液中に Ca を放出して酸化チタンの状態に近づく。また、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Tiの大気中での表面水酸基量は  $15.4 \pm 5.3 \text{ nm}^{-2}$  で、Ti の  $1.8 \pm 1.6 \text{ nm}^{-2}$  よりも多く、このため表面水酸基が解離する水溶液中では電荷サイト数が多いことが明らかになった。また、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti 表面改質層の構成酸化物である  $\text{CaTiO}_3$  の p.z.c. は 8.1、Ti 表面酸化物の  $\text{TiO}_2$  (アナターゼ) は 6.2 であり、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti は水溶液中で Ti よりも正に帯電している。このため、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti は Ti よりも体液中でリン酸イオンが吸着しやすく、さらに、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti 中の  $\text{Ca}^{2+}$  は吸着したリン酸イオンとリン酸カルシウムを形成する (図4)

## 5. カルシウムイオン注入チタンの硬組織適合性

$\text{Ca}^{2+}$ 注入Tiの硬組織代替材料としての性能評価のために、ラット脛骨への埋入試験を行ったところ、2 dでは新生骨がTi上よりも $\text{Ca}^{2+}$ 注入Ti上に多く形成し一部は $\text{Ca}^{2+}$ 注入面に接触していた。8 dでは骨髄を含む成熟した骨組織が生成しており、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入面にはリン酸カルシウム析出が確認できた。試料周囲の組織には異物巨細胞も炎症性細胞浸潤も確認できなかった。これらの結果は、前述の $\text{Ca}^{2+}$ 溶出と表面電荷の機構で説明できる。生体疑似環境における性質および本章における結果から、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入Tiが硬組織代替材料としてTiよりも優れていることが明らかになった。

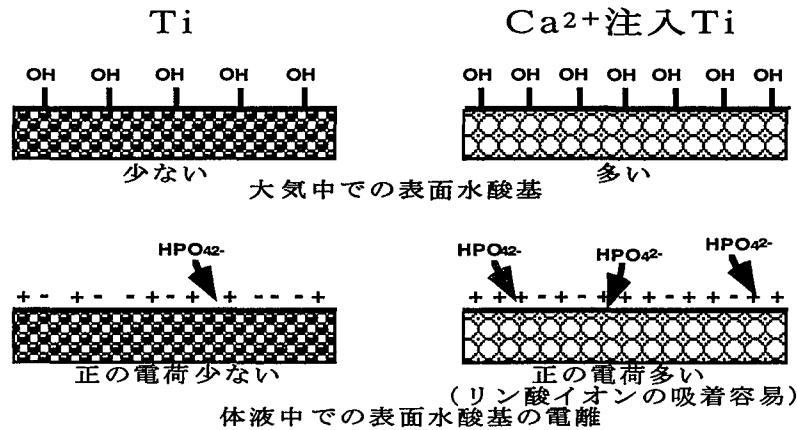


図4 非注入Tiと $\text{Ca}^{2+}$ 注入Tiの表面特性の相違

## 6. 総括

Tiは生体中での耐食性が良好であるために、言い換えれば生体中で不活性であるために金属材料の中では特に優れた生体親和性を示すと考えられてきた。本研究ではこれに加えて、金属材料の中で特にTiおよび一部のTi合金が、生体中でその表面にリン酸カルシウムを析出することを明らかにした。したがって、Tiの良好な生体適合性、特に硬組織適合性はこのリン酸カルシウム析出がその一因であると考えられる。すなわちTiは生体中で骨組織の主成分であるリン酸カルシウムを表面に析出するというある種の生体機能を有していることになる。

上述の析出リン酸カルシウムは非常に微量であり、Tiがリン酸カルシウムセラミックスや生体活性ガラスのような生体活性セラミックスと同等の性質を示すことはない。しかし、リン酸カルシウムを析出するというTiの性質を損なわずに引き出すように表面改質を行うことで、硬組織内でのTi周囲の骨形成を促進できることを示した。本研究では、 $\text{Ca}^{2+}$ 注入TiがTiよりも硬組織代替材料として優れた性質を備えていること、すなわち $\text{Ca}^{2+}$ 注入によってTiの硬組織適合性が改善できることを示した。 $\text{Ca}^{2+}$ 注入は、生体用金属材料の利用範囲を大きく広げるものであり、今後の進展が予想される高度医療社会においては必要不可欠な材料となる可能性が強い。また、本研究の方法は注入するイオンの種類を変えることで多くの応用技術の開発が期待できる。

# 審査結果の要旨

本研究は、生体硬組織代替材料であるチタンの周囲の骨形成能を高めることを目的として、硬組織の無機成分であるカルシウムをチタンにイオン注入し、これが骨形成能の向上にきわめて有効であることを見いだした内容をまとめたものであって、全編7章よりなる。

第1章は緒論であり、本研究の背景となる骨埋入材料および硬組織代替材料としてのチタンおよびチタン合金の特徴およびチタンの機械的強度に影響を及ぼさずに周囲の骨形成を促進させる表面処理法としてのイオン注入の可能性について述べている。

第2章は、実験方法である。

第3章では、カルシウムイオン注入チタンを用い、疑似体液浸漬および細胞培養試験を行い、カルシウムイオン注入チタンには棒状あるいは粒状のリン酸カルシウムが迅速に成長し、カルシウムイオン注入が骨形成に有効であることを見いだしている。

第4章では、イオン注入を施さない試料を用い、疑似体液中でチタンおよびチタン合金には、リン酸カルシウムが形成するという他の金属材料にはない特性を備えていることを見だし、カルシウムイオン注入は、チタンのリン酸カルシウム生成能をさらに高め、リン酸カルシウム析出を加速することによって、硬組織適合性を向上させていることを明かにしている。

第5章では、カルシウムイオン注入チタン表面改質層の構造と性質を調べ、改質層はチタン酸カルシウムおよび酸化チタンからなり、明瞭な境界が存在しないために界面破壊や改質層内での破壊の可能性がないことを示し、また体液中でリン酸イオンがチタンより吸着しやすく、吸着したリン酸イオンからリン酸カルシウムが形成しやすいことを明かにしている。

第6章では、カルシウムイオン注入チタンのラット脛骨への埋入試験を行い、短時日でイオン注入部にのみ骨髄を含む成熟した骨組織が生成し、また試料周囲の組織には異物巨細胞も炎症性細胞浸潤も確認されず、カルシウムイオン注入チタンが硬組織代替材料としてチタンよりも優れていることを明かにしている。

第7章では、本研究で得られた成果を総括している。

以上要するに、本論文は、カルシウムイオンをチタンに注入することによって、高度医療社会においては必要不可欠な優れた硬組織適合性を備えた材料を提供できることを明かにしたものであって、材料物性学の発展に寄与するところ少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。